

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



SOLIRIS™

Eculizumab 300 mg/ 30 mL

Dung dịch đậm đặc để pha tiêm truyền

ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

Tiêm truyền tĩnh mạch (ttm)

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất:

Eculizumab là một kháng thể đơn dòng nhân hoá (IgG2/4κ) được sản xuất trong dòng tế bào NS0 bằng công nghệ DNA tái tổ hợp.

Một lọ 30 ml chứa 300 mg eculizumab (10 mg/ mL).

Sau khi pha loãng, nồng độ của dung dịch truyền là 5 mg/ mL.

Thành phần tá dược:

Sodium phosphate monobasic, Sodium phosphate dibasic, Sodium chloride, Polysorbate 80 và nước pha tiêm

DẠNG BẢO CHẾ

Dung dịch đậm đặc để pha tiêm truyền. Soliris 300 mg/ 30 mL (10 mg/ mL) dưới dạng dung dịch trong suốt, không màu, đựng trong lọ đơn liều.

CHỈ ĐỊNH

Tiểu huyết sắc tố kịch phát về đêm (PNH)

Soliris được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân bị tiểu huyết sắc tố kịch phát về đêm (PNH) để giảm tán huyết.

Hội chứng tán huyết tăng urê huyết không điển hình (aHUS)

Soliris được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân có hội chứng tán huyết tăng urê huyết không điển hình (aHUS) để ức chế bệnh huyết khối vi mạch qua trung gian bổ thể.

Giới hạn sử dụng

Soliris không được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân mắc hội chứng tán huyết tăng urê huyết liên quan đến nhiễm độc tố Shiga E. coli (STEC-HUS).

Bệnh nhược cơ toàn thân (gMG)

Soliris được chỉ định để điều trị nhược cơ toàn thân (gMG) ở bệnh nhân người lớn dương tính với kháng thể kháng thụ thể acetylcholine (AChR).

Rối loạn phổ viêm tủy thị thần kinh (NMOSD)

Soliris được chỉ định để điều trị rối loạn phổ viêm tủy thị thần kinh (NMOSD) ở bệnh nhân người lớn dương tính với kháng thể kháng aquaporin-4 (AQP4).

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Khuyến cáo tiêm chủng và dự phòng

Bệnh nhân phải được tiêm chủng theo hướng dẫn tiêm chủng quốc gia hiện hành về sử dụng vắc-xin để giảm nguy cơ nhiễm trùng nghiêm trọng [xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc].

Dùng kháng sinh trong vòng hai tuần để dự phòng cho bệnh nhân nếu phải bắt đầu điều trị bằng Soliris ngay lập tức và vắc-xin được tiêm dưới hai tuần trước khi bắt đầu điều trị bằng Soliris.

Phác đồ liều lượng khuyến cáo - PNH

Đối với bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên, liệu trình Soliris bao gồm:

- 600 mg mỗi tuần trong 4 tuần đầu tiên, sau đó
- 900 mg cho liều thứ năm 1 tuần sau đó
- 900 mg mỗi 2 tuần sau đó.

Dùng Soliris vào các thời điểm theo phác đồ liều được khuyến cáo hoặc trong vòng hai ngày kể từ các thời điểm này [xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc].

Phác đồ liều lượng khuyến cáo - aHUS

Đối với bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên, liệu trình Soliris bao gồm:

- 900 mg mỗi tuần trong 4 tuần đầu tiên, sau đó
- 1200 mg cho liều thứ năm 1 tuần sau đó
- 1200 mg mỗi 2 tuần sau đó.

Đối với bệnh nhân dưới 18 tuổi, dùng Soliris dựa trên trọng lượng cơ thể, theo lịch trình sau đây (Bảng 1):

Bảng 1: Khuyến cáo về liều lượng ở bệnh nhân aHUS dưới 18 tuổi

Trọng lượng cơ thể bệnh nhân	Liều khởi đầu	Liều duy trì
40 kg trở lên	900 mg mỗi tuần x 4 liều	1200 mg ở tuần thứ 5; sau đó 1200 mg mỗi 2 tuần

30 kg đến dưới 40 kg	600 mg mỗi tuần x 2 liều	900 mg ở tuần thứ 3; sau đó 900 mg mỗi 2 tuần
20 kg đến dưới 30 kg	600 mg mỗi tuần x 2 liều	600 mg ở tuần thứ 3; sau đó 600 mg mỗi 2 tuần
10 kg đến dưới 20 kg	600 mg mỗi tuần x 1 liều	300 mg ở tuần thứ 2; sau đó 300 mg mỗi 2 tuần
5 kg đến dưới 10 kg	300 mg mỗi tuần x 1 liều	300 mg ở tuần thứ 2; sau đó 300 mg mỗi 3 tuần

Dùng Soliris vào các thời điểm theo phác đồ liều lượng được khuyến cáo hoặc trong vòng hai ngày kể từ các thời điểm này.

Phác đồ liều lượng khuyến cáo - gMG và NMOSD

Đối với bệnh nhân người lớn bị nhược cơ toàn thân hoặc rối loạn phổ viêm tủy thị thần kinh, liệu trình điều trị bằng Soliris bao gồm:

- 900 mg mỗi tuần trong 4 tuần đầu tiên, sau đó
- 1200 mg cho liều thứ năm 1 tuần sau đó
- 1200 mg mỗi 2 tuần sau đó.

Dùng Soliris vào các thời điểm theo phác đồ liều lượng được khuyến cáo hoặc trong vòng hai ngày kể từ các thời điểm này.

Điều chỉnh liều lượng trong trường hợp lọc huyết tương, thay huyết tương hoặc truyền huyết tương tươi đông lạnh

Đối với bệnh nhân người lớn và trẻ em bị aHUS, và bệnh nhân người lớn bị gMG hoặc NMOSD, cần dùng liều bổ sung Soliris nếu điều trị đồng thời lọc huyết tương hoặc thay huyết tương, hoặc truyền huyết tương tươi đông lạnh (PE/PI) (Bảng 2).

Bảng 2: Liều bổ sung của Soliris sau khi PE/PI

Liệu pháp can thiệp huyết tương	Liều Soliris gần nhất	Liều Soliris bổ sung cho mỗi lần can thiệp huyết tương	Thời điểm dùng liều Soliris bổ sung
Lọc huyết tương hoặc thay huyết tương	300 mg	300 mg cho mỗi lần lọc hoặc thay huyết tương	Trong vòng 60 phút sau mỗi lần lọc hoặc thay huyết tương
	≥600 mg	600 mg cho mỗi lần lọc hoặc thay huyết tương	

Truyền huyết tương tươi đông lạnh	≥ 300 mg	300 mg cho mỗi lần truyền huyết tương tươi đông lạnh	60 phút trước mỗi lần truyền huyết tương tươi đông lạnh
-----------------------------------	---------------	--	---

Chuẩn bị

Pha loãng Soliris đến nồng độ cuối cùng để truyền là 5 mg/ mL theo các bước sau:

- Rút lượng Soliris cần thiết từ lọ vào bơm tiêm vô trùng.
- Tiêm dung dịch thuốc theo liều khuyến cáo vào túi dịch truyền.
- Pha loãng Soliris đến nồng độ cuối cùng là 5 mg/ mL bằng cách thêm một lượng thích hợp (thể tích dung dịch pha loãng bằng với thể tích thuốc) dịch truyền Natri clorid 0,9%, Natri clorid 0,45%, Dextrose 5%, hoặc dịch truyền Ringer vào túi dịch truyền.

Thể tích dung dịch Soliris 5 mg/ mL sau khi pha là 60 mL cho liều 300 mg, 120 mL cho liều 600 mg, 180 mL cho liều 900 mg hoặc 240 mL cho liều 1200 mg (Bảng 3).

Bảng 3: Chuẩn bị và hoàn nguyên dung dịch Soliris

Liều Soliris	Thể tích cần pha loãng	Thể tích cuối cùng
300 mg	30 mL	60 mL
600 mg	60 mL	120 mL
900 mg	90 mL	180 mL
1200 mg	120 mL	240 mL

Nhẹ nhàng đảo ngược túi dịch truyền có chứa dung dịch Soliris đã pha để đảm bảo trộn kỹ sản phẩm và dung dịch pha loãng. Bỏ phần còn lại trong lọ không sử dụng vì sản phẩm không chứa chất bảo quản.

Trước khi tiêm, dung dịch truyền phải được điều chỉnh về nhiệt độ phòng [18°-25°C]. Không được làm nóng dung dịch truyền trong lò vi sóng hoặc với bất kỳ nguồn nhiệt nào ngoài nhiệt độ không khí xung quanh.

Các sản phẩm dùng đường tiêm phải được kiểm tra bằng mắt thường để phát hiện các phần tử và sự đổi màu trước khi dùng, với bất kỳ dung dịch và hộp đựng nào cho phép.

Cách dùng

Chỉ dùng dưới dạng truyền tĩnh mạch.

Không dùng dưới dạng tiêm tĩnh mạch nhanh hoặc tiêm bolus.

Sử dụng dung dịch Soliris đã pha bằng cách truyền tĩnh mạch trong hơn 35 phút ở người lớn và trong vòng 1 đến 4 giờ ở bệnh nhân nhi qua túi cho ăn có trọng lực, bơm tiêm xi-lanh hoặc bơm truyền. Dung dịch Soliris đã pha ổn định trong 24 giờ ở 2°- 8°C và ở nhiệt độ phòng.

Nếu phản ứng ngoại ý xảy ra trong khi dùng Soliris, việc truyền có thể chậm lại hoặc ngừng theo quyết định của bác sĩ. Nếu truyền chậm hơn, tổng thời gian truyền không được quá hai giờ ở người lớn. Theo dõi bệnh nhân trong ít nhất một giờ sau khi truyền xong về các dấu hiệu hoặc triệu chứng của phản ứng liên quan đến tiêm truyền.

Sử dụng cho trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của Soliris trong điều trị PNH, gMG hoặc NMOSD ở bệnh nhi chưa được thiết lập.

Tính an toàn và hiệu quả của Soliris trong điều trị aHUS đã được thiết lập ở các bệnh nhi. Sử dụng Soliris ở bệnh nhân nhi cho chỉ định này được hỗ trợ bởi bằng chứng từ bốn nghiên cứu lâm sàng đầy đủ và kiểm soát tốt, đánh giá tính an toàn và hiệu quả của Soliris trong điều trị aHUS. Các nghiên cứu bao gồm tổng cộng 47 bệnh nhi (từ 2 tháng đến 17 tuổi). Tính an toàn và hiệu quả của Soliris trong điều trị aHUS tương tự ở bệnh nhân trẻ em và người lớn [xem Tác dụng không mong muốn của thuốc và Nghiên cứu lâm sàng].

Tiêm chủng để phòng ngừa nhiễm trùng do *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* và *Haemophilus influenzae* týp b (Hib) theo hướng dẫn quốc gia [xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc].

Sử dụng ở người cao tuổi

Năm mươi một bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên (15 với PNH, 4 với aHUS, 26 với gMG và 6 với NMOSD) đã được điều trị bằng Soliris trong các thử nghiệm lâm sàng với các chỉ định được phê duyệt. Mặc dù không có sự khác biệt liên quan đến tuổi được quan sát rõ ràng trong các nghiên cứu này, số lượng bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên không đủ để xác định liệu họ có đáp ứng khác với các bệnh nhân trẻ tuổi hay không.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Soliris chống chỉ định đối với:

- Bệnh nhân bị nhiễm *Neisseria meningitidis* nghiêm trọng chưa điều trị khỏi [xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc].
- Bệnh nhân hiện không được chủng ngừa *Neisseria meningitidis*, trừ khi nguy cơ trì hoãn điều trị bằng Soliris lớn hơn nguy cơ phát triển nhiễm trùng não mô cầu [xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc].

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Truy xuất nguồn gốc

Để cải thiện khả năng truy xuất nguồn gốc của các sản phẩm thuốc sinh học, tên và số lô của sản phẩm sử dụng cần được ghi lại rõ ràng.

Soliris được cho là không ảnh hưởng đến thành phần bất sản gây thiếu máu ở bệnh nhân PNH.

Nhiễm não mô cầu nghiêm trọng

Nguy cơ và Phòng ngừa

Nhiễm trùng não mô cầu đe dọa tính mạng và tử vong đã xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị bằng Soliris. Việc sử dụng Soliris làm tăng tính nhạy cảm của bệnh nhân với nhiễm trùng não mô cầu nghiêm trọng (nhiễm trùng máu và/ hoặc viêm màng não). Soliris có liên quan đến nguy cơ mắc bệnh não mô cầu gấp khoảng 2.000 lần so với tỷ lệ chung hàng năm của dân số Hoa Kỳ (0,14 trên 100.000 dân vào năm 2015).

Tiêm vắc-xin phòng bệnh não mô cầu theo hướng dẫn quốc gia hiện hành cho bệnh nhân thiếu hụt bổ thể. Tiêm chủng lại cho bệnh nhân theo các khuyến cáo hướng dẫn quốc gia, trên cơ sở xem xét thời gian điều trị bằng Soliris.

Tiêm chủng cho bệnh nhân không có tiền sử tiêm chủng não mô cầu ít nhất 2 tuần trước khi tiêm liều Soliris đầu tiên. Nếu liệu pháp Soliris khẩn cấp được chỉ định ở bệnh nhân chưa được tiêm chủng, hãy cho tiêm (các) vắc-xin viêm màng não mô cầu càng sớm càng tốt và cho bệnh nhân dùng thuốc kháng sinh dự phòng hai tuần.

Trong các nghiên cứu lâm sàng tiền cứu, 75/100 bệnh nhân mắc aHUS được điều trị bằng Soliris dưới 2 tuần sau khi tiêm ngừa não mô cầu và 64 trong số 75 bệnh nhân này được dùng kháng sinh dự phòng cho đến ít nhất 2 tuần sau khi tiêm ngừa não mô cầu. Lợi ích và rủi ro của việc dự phòng bằng kháng sinh để phòng ngừa nhiễm trùng não mô cầu ở bệnh nhân dùng Soliris chưa được thiết lập.

Tiêm chủng làm giảm, nhưng không loại bỏ, nguy cơ nhiễm trùng não mô cầu. Trong các nghiên cứu lâm sàng, 2 trong số 196 bệnh nhân PNH bị nhiễm trùng não mô cầu nghiêm trọng trong khi được điều trị bằng Soliris; cả hai đều đã được tiêm chủng [xem Tác dụng không mong muốn của thuốc]. Trong các nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân không mắc PNH, viêm màng não mô cầu xảy ra ở một bệnh nhân chưa được tiêm chủng. Ngoài ra, 3 trong số 130 bệnh nhân aHUS được tiêm chủng trước đó đã bị nhiễm trùng não mô cầu trong khi được điều trị bằng Soliris [xem Tác dụng không mong muốn của thuốc].

Theo dõi chặt chẽ bệnh nhân để phát hiện các dấu hiệu và triệu chứng sớm của nhiễm trùng não mô cầu và đánh giá bệnh nhân ngay lập tức nếu nghi ngờ bị nhiễm trùng. Nhiễm trùng não mô cầu có thể nhanh chóng đe dọa tính mạng hoặc tử vong nếu không được nhận biết và điều trị sớm. Ngưng dùng Soliris ở bệnh nhân đang được điều trị nhiễm trùng não mô cầu nghiêm trọng.

Các nhiễm trùng khác

Các trường hợp nhiễm trùng nghiêm trọng với các loài *Neisseria* (ngoài *N. meningitidis*), bao gồm cả nhiễm lậu cầu lan tỏa, đã được báo cáo.

Soliris ngăn chặn kích hoạt bổ thể cuối, do đó bệnh nhân có thể tăng nhạy cảm với các nhiễm trùng, đặc biệt là với các vi khuẩn có vỏ bao. Ngoài ra, nhiễm *Aspergillus* đã xảy ra ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch và giảm bạch cầu trung tính. Trẻ em được điều trị bằng Soliris có thể bị tăng nguy cơ phát triển các bệnh nhiễm trùng nghiêm trọng do *Streptococcus pneumoniae* và *Haemophilus influenzae* týp b (Hib). Thực hiện tiêm chủng để phòng ngừa nhiễm trùng do *Streptococcus pneumoniae* và *Haemophilus influenzae* týp b (Hib) theo hướng dẫn quốc gia. Thận trọng khi dùng Soliris cho bệnh nhân bị nhiễm trùng toàn thân [xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc].

Theo dõi các biểu hiện bệnh sau khi ngưng dùng Soliris

Ngưng điều trị PNH

Theo dõi bệnh nhân sau khi ngưng dùng Soliris ít nhất 8 tuần để phát hiện tình trạng tán huyết.

Ngưng điều trị aHUS

Sau khi ngưng dùng Soliris, theo dõi bệnh nhân aHUS để phát hiện các dấu hiệu và triệu chứng của biến chứng bệnh huyết khối vi mạch (TMA) trong ít nhất 12 tuần. Trong các thử nghiệm lâm sàng aHUS, 18 bệnh nhân (5 trong các nghiên cứu tiền cứu) đã ngưng điều trị bằng Soliris. Các biến chứng TMA xảy ra sau khi quên liều ở 5 bệnh nhân và Soliris được bắt đầu dùng lại ở 4 trong số 5 bệnh nhân này.

Các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng của TMA bao gồm thay đổi trạng thái tâm thần, co giật, đau thắt ngực, khó thở hoặc huyết khối. Ngoài ra, những thay đổi sau trong các thông số xét nghiệm có thể xác định biến chứng TMA: xuất hiện hai hoặc lặp lại bất kỳ một trong những dấu hiệu sau: giảm 25% số lượng tiểu cầu hoặc nhiều hơn so với mức nền hoặc số lượng tiểu cầu đỉnh trong khi điều trị bằng Soliris; tăng creatinine huyết thanh 25% hoặc nhiều hơn so với mức nền hoặc đáy trong khi điều trị bằng Soliris; hoặc, tăng LDH huyết thanh 25% hoặc nhiều hơn so với mức nền hoặc đáy trong khi điều trị bằng Soliris.

Nếu biến chứng TMA xảy ra sau khi ngưng dùng Soliris, xem xét việc điều trị trở lại bằng Soliris, liệu pháp huyết tương [lọc huyết tương, thay huyết tương, hoặc truyền huyết tương tươi đông lạnh (PE/PI)], hoặc các biện pháp hỗ trợ thích hợp trên cơ quan cụ thể.

Dự phòng và xử trí huyết khối

Ảnh hưởng của việc ngưng điều trị chống đông máu trong khi điều trị bằng Soliris chưa được thiết lập. Do đó, điều trị bằng Soliris không nên làm thay đổi việc xử trí bằng thuốc kháng đông.

Các phản ứng liên quan đến truyền dịch

Dùng Soliris có thể dẫn đến các phản ứng liên quan đến tiêm truyền, bao gồm sốc phản vệ hoặc các phản ứng quá mẫn khác. Trong các thử nghiệm lâm sàng, không có bệnh

nhân nào gặp phải phản ứng liên quan đến tiêm truyền cần ngưng Soliris. Ngưng truyền Soliris và thực hiện các biện pháp hỗ trợ thích hợp nếu xảy ra các dấu hiệu bất ổn về tim mạch hoặc suy hô hấp.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Tóm tắt rủi ro

Dữ liệu hạn chế về kết cục thai kỳ xảy ra sau khi sử dụng Soliris ở phụ nữ mang thai chưa xác định được mối quan ngại đối với các kết cục phát triển bất lợi cụ thể (*xem Dữ liệu*). Có những nguy cơ cho người mẹ và thai nhi liên quan đến tiểu huyết sắc tố kịch phát về đêm (PNH) không được điều trị và hội chứng tán huyết tăng urê huyết không điển hình (aHUS) trong thai kỳ (*xem Cân nhắc lâm sàng*). Các nghiên cứu trên động vật sử dụng một chất tương tự trên chuột của phân tử Soliris (kháng thể kháng C5 của chuột) cho thấy tăng tỷ lệ phát triển bất thường và tăng tỷ lệ con cái chết và ốm ở liều gấp 2-8 lần liều dùng cho người (*xem Dữ liệu*).

Nguy cơ ước tính của các dị tật bẩm sinh lớn và sẩy thai đối với các đối tượng được chỉ định là không rõ. Tất cả các thai kỳ đều có nguy cơ nền về dị tật bẩm sinh, sẩy thai hoặc các kết cục bất lợi khác. Trong dân số chung của Hoa Kỳ, nguy cơ ước tính của dị tật bẩm sinh lớn và sẩy thai ở các thai kỳ được ghi nhận lâm sàng lần lượt là 2-4% và 15-20%.

Cân nhắc lâm sàng

Nguy cơ bệnh tật liên quan đến mẹ và/hoặc thai nhi/ sơ sinh

PNH trong thai kỳ có liên quan đến kết cục bất lợi cho bà mẹ, bao gồm làm xấu đi tình trạng giảm bạch cầu, biến cố huyết khối, nhiễm trùng, chảy máu, sẩy thai và tăng tử vong mẹ, và các kết cục bất lợi cho thai nhi, bao gồm tử vong thai nhi và sinh non.

aHUS trong thai kỳ có liên quan đến kết cục bất lợi cho bà mẹ, bao gồm tiền sản giật và sinh non, và kết cục bất lợi cho thai nhi/sơ sinh, bao gồm thai giới hạn tăng trưởng trong tử cung (IUGR), thai chết lưu và nhẹ cân.

Dữ liệu

Dữ liệu trên người

Một phân tích gộp dữ liệu tiền cứu (50,3%) và hồi cứu (49,7%) được thu thập ở hơn 300 phụ nữ mang thai với thai nhi còn sống sau khi phơi nhiễm với Soliris không cho thấy các quan ngại về an toàn. Tuy nhiên, những dữ liệu này không thể hoàn toàn loại trừ bất kỳ nguy cơ nào liên quan đến thuốc trong thai kỳ vì cỡ mẫu hạn chế.

Dữ liệu trên động vật

Nghiên cứu sinh sản trên động vật được tiến hành ở chuột bằng cách sử dụng liều kháng thể kháng C5 của chuột xấp xỉ 2-4 lần (liều thấp) và 4-8 lần (liều cao) liều Soliris

khuyến cáo ở người, dựa trên so sánh trọng lượng cơ thể. Khi động vật tiếp xúc với kháng thể này trong khoảng thời gian từ trước khi giao phối cho đến khi mang thai sớm, không quan sát thấy sự giảm khả năng sinh sản hoặc năng suất sinh sản. Khi chuột mẹ tiếp xúc với kháng thể này xảy ra trong quá trình hình thành cơ quan, hai trường hợp dị sản vông mạc và một trường hợp thoát vị rốn đã được quan sát thấy trong số 230 chuột con được sinh ra từ các chuột mẹ tiếp xúc với liều kháng thể cao hơn; tuy nhiên, phơi nhiễm không làm tăng sảy thai hoặc tử vong sơ sinh. Khi chuột mẹ tiếp xúc với kháng thể trong khoảng thời gian từ khi được làm tổ cho đến khi cai sữa, số lượng con đực bị suy nhược hoặc chết cao hơn (1/25 nhóm đối chứng, 2/25 nhóm liều thấp, 5/25 nhóm liều cao). Chuột con sống sót có chức năng sinh sản và phát triển bình thường.

Phụ nữ cho con bú

Tóm tắt rủi ro

Mặc dù dữ liệu hạn chế được công bố không báo cáo mức eculizumab có thể phát hiện trong sữa mẹ, nhưng IgG của mẹ được biết là có trong sữa mẹ. Thông tin sẵn có không đủ để cho biết ảnh hưởng của eculizumab đối với trẻ sơ sinh bú sữa mẹ. Không có dữ liệu về ảnh hưởng của eculizumab đối với việc sản xuất sữa. Lợi ích phát triển và sức khỏe của việc cho con bú cần được xem xét cùng với nhu cầu lâm sàng của người mẹ đối với Soliris và bất kỳ phản ứng bất lợi nào có thể xảy ra đối với trẻ bú sữa mẹ từ eculizumab hoặc từ tình trạng nền của người mẹ.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Soliris không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác của thuốc:

Không có nghiên cứu tương tác nào đã được thực hiện. Dựa trên tác dụng ức chế tiềm tàng của eculizumab đối với độc tế bào phụ thuộc vào bề mặt của rituximab, eculizumab có thể làm giảm các tác dụng dược lực học dự kiến của rituximab.

Điều trị mạn tính immunoglobulin người tiêm tĩnh mạch (IVIg) có thể can thiệp vào cơ chế tái sinh thụ thể Fc sơ sinh nội sinh (FcRn) của các kháng thể đơn dòng như eculizumab và do đó làm giảm nồng độ eculizumab trong huyết thanh.

Sử dụng đồng thời eculizumab với immunoglobulin tiêm tĩnh mạch (IVIg) có thể làm giảm hiệu quả của eculizumab. Theo dõi chặt chẽ để phát hiện giảm hiệu quả của eculizumab.

Sử dụng đồng thời eculizumab với thuốc chặn thụ thể Fc sơ sinh (FcRn) có thể làm giảm nồng độ toàn thân và giảm hiệu quả của eculizumab. Theo dõi chặt chẽ để phát hiện giảm hiệu quả của eculizumab.

Tương kỵ của thuốc:

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác, ngoại trừ các thuốc được liệt kê ở phần Chuẩn bị trong mục Cách dùng, liều dùng.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Dữ liệu hỗ trợ về tính an toàn thu được từ 33 nghiên cứu lâm sàng bao gồm 1.555 bệnh nhân sử dụng eculizumab trong các quần thể bệnh qua trung gian bổ thể, bao gồm PNH, aHUS, gMG kháng trị và NMOSD. Phản ứng ngoại ý phổ biến nhất là đau đầu (chủ yếu xảy ra trong giai đoạn đầu dùng thuốc), và phản ứng ngoại ý nghiêm trọng nhất là nhiễm trùng não mô cầu.

Bảng liệt kê các phản ứng ngoại ý

Bảng 4 liệt kê các phản ứng ngoại ý quan sát được từ báo cáo tự phát và trong các thử nghiệm lâm sàng eculizumab đã hoàn thành, bao gồm các nghiên cứu PNH, aHUS, gMG kháng trị và NMOSD. Các phản ứng ngoại ý được báo cáo theo tần suất rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1\ 000$ đến $< 1/100$) hoặc hiếm gặp ($\geq 1/10\ 000$ đến $< 1/1000$) với eculizumab, được liệt kê theo hệ cơ quan và phản ứng ngoại ý. Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng ngoại ý được thể hiện theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Bảng 4: Các phản ứng ngoại ý được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng với eculizumab, bao gồm bệnh nhân PNH, aHUS, gMG kháng trị và NMOSD cũng như từ kinh nghiệm trong quá trình lưu hành thuốc trên thị trường.

Phân loại hệ cơ quan theo MedDRA	Rất thường gặp ($\geq 1/10$)	Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)	Ít gặp ($\geq 1/1\ 000$ đến $< 1/100$)	Hiếm gặp ($\geq 1/10\ 000$ đến $< 1/1000$)
Nhiễm trùng và ký sinh trùng		Viêm phổi, Nhiễm trùng đường hô hấp trên, Viêm phế quản, Viêm mũi họng, Nhiễm trùng đường tiết niệu, Herpes ở miệng	Nhiễm trùng não mô cầu ^b , Nhiễm trùng huyết, Sốc nhiễm trùng, Viêm phúc mạc, Nhiễm trùng đường hô hấp dưới, Nhiễm nấm, Nhiễm virus, Áp xe ^a , Viêm mô tế bào, Cúm, Nhiễm trùng đường tiêu hóa, Viêm bàng quang, Nhiễm trùng, Viêm xoang, Viêm lợi	Nhiễm Aspergillus ^c , Viêm khớp do vi khuẩn ^c , Nhiễm lậu cầu ở đường sinh dục, Nhiễm <i>Haemophilus influenzae</i> , Chốc lở

Phân loại hệ cơ quan theo MedDRA	Rất thường gặp (≥1/10)	Thường gặp (≥1/100 đến <1/10)	Ít gặp (≥1/1 000 đến <1/100)	Hiếm gặp (≥1/10000 đến <1/1000)
Khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u nang và polyp)				Ung thư tế bào hắc tố ác tính, hội chứng rối loạn sinh tuỷ
Rối loạn máu và hệ bạch huyết		Giảm bạch cầu, Thiếu máu	Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu lympho	Tán huyết*, Yếu tố đông máu bất thường, Ngưng kết tế bào hồng cầu, Rối loạn đông máu
Rối loạn hệ miễn dịch			Phản ứng phản vệ, quá mẫn cảm	
Rối loạn nội tiết				Bệnh Basedow
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng			Giảm sự thèm ăn	
Rối loạn tâm thần		Mất ngủ	Trầm cảm, Lo lắng, Tâm trạng thay đổi, Rối loạn giấc ngủ	Giấc mơ bất thường
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Chóng mặt	Cảm giác tê, Run, Rối loạn vị giác, Ngát	
Rối loạn mắt			Nhìn mờ	Kích ứng kết mạc
Rối loạn tai và mê đạo tai			Ủ tai, chóng mặt	
Rối loạn tim mạch			Hồi hộp	
Rối loạn mạch máu		Tăng huyết áp	Tăng huyết áp nhanh, Hạ huyết áp, bốc hỏa, Rối loạn tĩnh mạch	Tụ máu
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất		Ho, đau hầu họng	Khó thở, Chảy máu cam, Kích ứng họng, Ngạt mũi, Sổ mũi	
Rối loạn tiêu hóa		Tiêu chảy, Nôn, Buồn nôn, Đau bụng	Táo bón, Khó tiêu, Đầy bụng	Bệnh trào ngược dạ dày thực quản, đau lợi
Rối loạn gan mật				Vàng da
Rối loạn da và mô dưới da		Phát ban, Ngứa, Rụng tóc	Mề đay, Ban đỏ, Ban xuất huyết, Tăng tiết mồ hôi, Khô da, Viêm da	Giảm sắc tố da
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Đau khớp, Đau cơ, Đau ở chi	Cơ thất cơ, Đau xương, Đau lưng, Đau cổ	Cứng hàm, Sưng khớp
Rối loạn thận và tiết niệu			Suy thận, Khó tiểu, Tiểu máu	
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú			Dương vật cương cứng tự phát,	Rối loạn kinh nguyệt
Các rối loạn chung và tình trạng tại chỗ tiêm		Sốt, Mệt mỏi, bệnh giống cúm	Phù, Khó chịu ở ngực, Suy nhược, Đau ngực, Đau tại chỗ truyền, ớn lạnh	Thoát mạch, Tê tại chỗ truyền, Cảm thấy nóng

Phân loại hệ cơ quan theo MedDRA	Rất thường gặp (≥1/10)	Thường gặp (≥1/100 đến <1/10)	Ít gặp (≥1/1 000 đến <1/100)	Hiếm gặp (≥1/10000 đến <1/1000)
Các xét nghiệm			Alanine aminotransferase tăng, Aspartate aminotransferase tăng, Gamma-glutamyltransferase tăng, Hematocrit giảm, Hemoglobin giảm	Xét nghiệm Coombs dương tính
Tổn thương, ngộ độc và biến chứng thủ thuật		Phản ứng liên quan đến tiêm truyền		

Các nghiên cứu bao gồm: Bệnh hen suyễn (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), Viêm da cơ (C99-006), gMG kháng trị (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), Rối loạn phổ viêm tuỷ thị thần kinh (ECU-NMO-301, ECU-NMO-302), IMG (C99-004, E99-004), PNH (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), Bệnh vẩy nến (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). Phiên bản MedDRA 24.1.

* Xem đoạn Mô tả các phản ứng ngoại ý chọn lọc.

^a Áp xe bao gồm nhóm các phản ứng ngoại ý sau: Áp xe chi, Áp xe đại tràng, Áp xe thận, Áp xe dưới da, Áp xe răng, Áp xe gan lách, Áp xe quanh trực tràng, Áp xe trực tràng.

^b Nhiễm trùng não mô cầu bao gồm nhóm các phản ứng ngoại ý sau: Nhiễm trùng não mô cầu, Nhiễm trùng huyết não mô cầu, Viêm màng não mô cầu, nhiễm Neisseria.

^c ADR được xác định từ các báo cáo trong quá trình lưu hành thuốc trên thị trường

Mô tả các phản ứng ngoại ý chọn lọc

Trong tất cả các nghiên cứu lâm sàng, phản ứng ngoại ý nghiêm trọng nhất là nhiễm trùng huyết não mô cầu, là một biểu hiện thường gặp của nhiễm trùng não mô cầu ở bệnh nhân được điều trị bằng Soliris (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Các trường hợp nhiễm các loài *Neisseria* khác đã được báo cáo bao gồm nhiễm trùng huyết với *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca / subflava*, *Neisseria spp* không xác định.

Kháng thể kháng Soliris được phát hiện ở 2% bệnh nhân PNH sử dụng xét nghiệm ELISA, 3% bệnh nhân aHUS và 2% bệnh nhân mắc NMOSD sử dụng xét nghiệm định lượng dạng cầu nổi ECL. Trong các nghiên cứu gMG kháng trị đối chứng với giả dược, không quan sát thấy kháng thể kháng thuốc nào. Như với tất cả các protein, thuốc có khả năng tạo ra tính sinh miễn dịch.

Các trường hợp tán huyết đã được báo cáo khi bỏ lỡ hoặc trì hoãn liều Soliris trong các thử nghiệm lâm sàng PNH (xem thêm *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Cơ chế tác dụng

Eculizumab, hoạt chất chính trong Soliris, là một kháng thể đơn dòng liên kết chuyên biệt với protein bổ thể C5 với ái lực cao, do đó ức chế sự phân cắt của nó thành C5a và C5b và ngăn ngừa việc tạo phức hợp bổ thể tận cùng C5b-9.

Soliris ức chế tán huyết nội mạch qua bổ thể tận cùng ở bệnh nhân PNH và bệnh huyết khối vi mạch qua trung gian bổ thể (TMA) ở bệnh nhân aHUS.

Cơ chế chính xác của eculizumab cho hiệu quả điều trị ở bệnh nhân gMG chưa được biết rõ, nhưng được cho là liên quan đến giảm lắng đọng phức hợp bổ thể tận cùng C5b-9 tại điểm nối thần kinh cơ.

Cơ chế chính xác của eculizumab cho hiệu quả điều trị NMOSD chưa được biết rõ, nhưng được cho là có liên quan đến sự ức chế lắng đọng bổ thể tận cùng C5b-9 do kháng thể aquaporin-4.

Đặc tính dược lực học

Trong nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với giả dược (Nghiên cứu PNH 1), khi dùng Soliris theo khuyến cáo mức LDH huyết thanh giảm từ 2200 ± 1034 U/L (trung bình \pm SD) ở mức nền xuống còn 700 ± 388 U/L vào tuần đầu tiên và duy trì tác dụng đến cuối nghiên cứu ở tuần 26 (327 ± 433 U/L) ở bệnh nhân PNH. Trong nghiên cứu lâm sàng đơn nhánh (Nghiên cứu PNH 2), tác dụng được duy trì đến tuần 52 [xem *Nghiên cứu lâm sàng*].

Ở bệnh nhân PNH, aHUS, gMG và NMOSD, nồng độ C5 tự do $<0,5$ mcg/ mL có liên quan với việc phong tỏa hoàn toàn hoạt động của bổ thể tận cùng.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Sau khi dùng liều duy trì tiêm tĩnh mạch 900 mg 2 tuần một lần ở bệnh nhân PNH, nồng độ tối đa trung bình \pm SD của eculizumab trong huyết thanh (C_{max}) quan sát được ở tuần 26 là 194 ± 76 mcg/ mL và nồng độ đáy (C_{trough}) là 97 ± 60 mcg/ mL. Sau khi dùng liều duy trì tiêm tĩnh mạch 1200 mg 2 tuần một lần ở bệnh nhân aHUS, C_{trough} trung bình \pm SD quan sát được ở tuần 26 là 242 ± 101 mcg/ mL. Sau khi dùng liều duy trì tiêm tĩnh mạch 1200 mg 2 tuần một lần ở bệnh nhân gMG, C_{max} trung bình \pm SD quan sát được ở tuần 26 là 783 ± 288 mcg/ mL và C_{trough} là 341 ± 172 mcg/ mL. Sau khi dùng liều duy trì tiêm tĩnh mạch 1200 mg 2 tuần một lần ở bệnh nhân mắc NMOSD, vào tuần 24, C_{max} trung bình \pm SD quan sát được là 877 ± 331 mcg/ mL và C_{trough} là 429 ± 188 mcg/ mL.

Trạng thái ổn định đạt được 4 tuần sau khi bắt đầu điều trị bằng eculizumab, với tỷ lệ tích lũy gấp khoảng 2 lần ở tất cả các chỉ định được nghiên cứu. Các phân tích dược động học trên quần thể cho thấy dược động học của eculizumab là tuyến tính liều và không phụ thuộc thời gian trong khoảng liều 600 mg đến 1200 mg, với độ thay đổi giữa các cá thể là 21% đến 38%.

Phân bố

Thể tích phân bố của eculizumab đối với bệnh nhân 70 kg điển hình là 5 L đến 8 L.

Thải trừ

Thời gian bán hủy của eculizumab khoảng 270 giờ đến 414 giờ.

Thay hoặc truyền huyết tương làm tăng độ thanh thải của eculizumab lên khoảng 250 lần và giảm thời gian bán hủy xuống 1,26 giờ. Liều bổ sung được khuyến cáo khi dùng Soliris cho bệnh nhân được thay hoặc truyền huyết tương [*xem Cách dùng, liều dùng*].

Nhóm dân số đặc biệt

Tuổi, Giới tính và Chủng tộc:

Dược động học của eculizumab không bị ảnh hưởng bởi tuổi (2 tháng đến 85 tuổi), giới tính hoặc chủng tộc.

Suy thận:

Chức năng thận không ảnh hưởng đến dược động học của eculizumab trong PNH (độ thanh thải creatinine từ 8 mL/phút đến 396 mL/phút tính theo công thức Cockcroft-Gault), aHUS (độ lọc cầu thận ước tính [eGFR] là 5 mL/phút/1,73 m² đến 105 mL/phút/1,73 m² sử dụng công thức "Thay đổi chế độ ăn uống ở bệnh thận" [MDRD]), hoặc bệnh nhân gMG (eGFR là 44 mL/phút/1,73 m² đến 168 mL/phút/1,73 m² sử dụng công thức MDRD).

Tương tác thuốc

Điều trị bằng immunoglobulin tiêm tĩnh mạch (IVIg) có thể can thiệp vào cơ chế tái sinh thụ thể Fc sơ sinh nội bào (FcRn) của các kháng thể đơn dòng như eculizumab và do đó làm giảm nồng độ eculizumab trong huyết thanh. Các nghiên cứu tương tác thuốc chưa được thực hiện với eculizumab ở những bệnh nhân được điều trị bằng IVIg.

NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

Tiểu huyết sắc tố kịch phát về đêm (PNH)

Tính an toàn và hiệu lực của Soliris ở bệnh nhân PNH có tán huyết được đánh giá trong một nghiên cứu 26 tuần ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược (Nghiên cứu PNH 1, NCT00122330); Bệnh nhân PNH cũng được điều trị bằng Soliris trong một nghiên cứu 52 tuần đơn nhánh (Nghiên cứu PNH 2, NCT00122304) và trong một nghiên cứu mở rộng dài hạn (E05-001, NCT00122317). Bệnh nhân đã được tiêm ngừa viêm màng não mô cầu trước khi dùng Soliris. Trong tất cả các nghiên cứu, liều của Soliris là 600 mg thuốc nghiên cứu mỗi 7 ± 2 ngày trong 4 tuần, tiếp theo là 900 mg 7 ± 2 ngày sau đó, sau đó là 900 mg mỗi 14 ± 2 ngày trong thời gian nghiên cứu. Soliris được tiêm truyền tĩnh mạch trong 25 - 45 phút.

Nghiên cứu PNH 1:

Bệnh nhân PNH được truyền máu ít nhất bốn lần trong vòng 12 tháng trước đó, xác nhận đo lưu lượng tế bào của ít nhất 10% tế bào PNH và số lượng tiểu cầu ít nhất 100.000 /microlit được chọn ngẫu nhiên dùng Soliris (n = 43) hoặc giả dược (n = 44). Trước khi phân loại ngẫu nhiên, tất cả bệnh nhân đều trải qua giai đoạn quan sát ban đầu để xác nhận sự cần thiết của truyền hồng cầu và xác định nồng độ huyết sắc tố ("mức ban đầu"), điểm này sẽ xác định kết quả truyền và ổn định huyết sắc tố của mỗi bệnh nhân. Mức ban đầu của huyết sắc tố nhỏ hơn hoặc bằng 9 g/dL ở bệnh nhân có triệu chứng và nhỏ hơn hoặc bằng 7 g/dL ở bệnh nhân không có triệu chứng. Các tiêu chí liên quan đến tán huyết bao gồm số bệnh nhân đạt được ổn định huyết sắc tố, số đơn vị hồng cầu được truyền, mệt mỏi và chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe. Để đạt được tiêu chí ổn định huyết sắc tố, bệnh nhân phải duy trì nồng độ huyết sắc tố trên mức ban đầu và không truyền hồng cầu trong toàn bộ giai đoạn 26 tuần. Sự tán huyết được theo dõi chủ yếu bằng cách đo mức LDH huyết thanh, và tỷ lệ hồng cầu PNH được theo dõi bằng phương pháp đo dòng chảy tế bào. Bệnh nhân ban đầu đang dùng thuốc chống đông máu và corticosteroid toàn thân tiếp tục dùng các thuốc này. Các đặc điểm nền chính được cân bằng (xem Bảng 5).

Bảng 5: Nghiên cứu PNH 1 Các đặc điểm nền của bệnh nhân

Thông số	Nghiên cứu 1	
	Giả dược (N = 44)	Soliris (N = 43)
Trung bình tuổi (SD)	38 (13)	42 (16)
Giới tính - nữ (%)	29 (66)	23 (54)
Tiền sử thiếu máu bất sản hoặc hội chứng loạn sinh tủy (%)	12 (27)	8 (19)
Bệnh nhân có tiền sử huyết khối (biến cố)	8 (11)	9 (16)
Thuốc chống đông máu dùng đồng thời (%)	20 (46)	24 (56)
Các steroid / điều trị ức chế miễn dịch dùng đồng thời (%)	16 (36)	14 (33)
Các đơn vị hồng cầu đóng gói được truyền cho mỗi bệnh nhân 12 tháng trước (trung vị (quý 1, quý 3))	17 (14, 25)	18 (12, 24)
Mức Hgb trung bình (g/dL) tại thời điểm ban đầu (SD)	8 (1)	8 (1)
Mức LDH trước điều trị (trung vị, U/L)	2.234	2.032
Hemoglobin tự do ở mức nền (trung vị, mg/ dL)	46	41

Bệnh nhân được điều trị bằng Soliris đã giảm đáng kể tán huyết ($p < 0,001$), dẫn đến cải thiện tình trạng thiếu máu như tăng ổn định huyết sắc tố và giảm nhu cầu truyền hồng cầu so với bệnh nhân được điều trị bằng giả dược (xem Bảng 6). Những tác dụng này được nhìn thấy ở các bệnh nhân trong mỗi nhóm trong phân tầng ba nhóm truyền hồng cầu trước nghiên cứu (4 - 14 đơn vị; 15 - 25 đơn vị; > 25 đơn vị). Sau 3 tuần điều trị bằng Soliris, bệnh nhân cho biết ít mệt mỏi hơn và chất lượng cuộc sống liên quan

đến sức khỏe được cải thiện. Do cỡ mẫu và thời gian nghiên cứu, không thể xác định ảnh hưởng của Soliris đối với các biến cố huyết khối.

Bảng 6: Kết quả nghiên cứu PNH 1

	Già được (N = 44)	Soliris (N = 43)
Phần trăm bệnh nhân có mức huyết sắc tố ổn định	0	49
Các đơn vị hồng cầu đóng gói được truyền cho mỗi bệnh nhân (trung vị) (khoảng)	10 (2 - 21)	0 (0 - 16)
Không truyền máu (%)	0	51
Mức LDH khi kết thúc nghiên cứu (trung vị, U/L)	2.167	239
Hemoglobin tự do khi kết thúc nghiên cứu (trung vị, mg/ dL)	62	5

Nghiên cứu PNH 2 và Nghiên cứu mở rộng:

Bệnh nhân PNH được truyền máu ít nhất một lần trong 24 tháng trước và có ít nhất 30.000 tiểu cầu / microlit đã được truyền Soliris trong khoảng thời gian 52 tuần. Các thuốc dùng đồng thời bao gồm thuốc chống huyết khối ở 63% bệnh nhân và corticosteroid dùng đường toàn thân ở 40% bệnh nhân. Nhìn chung, 96 trong số 97 bệnh nhân thu tuyển đã hoàn thành nghiên cứu (một bệnh nhân tử vong sau biến cố huyết khối). Việc giảm tán huyết nội mạch được đo bằng mức LDH huyết thanh được duy trì trong thời gian điều trị và dẫn đến giảm nhu cầu truyền hồng cầu và ít mệt mỏi hơn. 187 bệnh nhân PNH được điều trị bằng Soliris được đưa vào một nghiên cứu mở rộng dài hạn. Tất cả các bệnh nhân duy trì được việc giảm tán huyết nội mạch trong tổng thời gian điều trị với Soliris từ 10 đến 54 tháng. Có ít biến cố huyết khối hơn khi điều trị bằng Soliris so với trong cùng khoảng thời gian trước khi điều trị. Tuy nhiên, phần lớn các bệnh nhân được dùng đồng thời các thuốc chống đông máu; tác dụng của việc ngừng dùng thuốc kháng đông trong khi điều trị bằng Soliris không được nghiên cứu [xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc].

Hội chứng tán huyết tăng urê huyết không điển hình (aHUS)

Năm nghiên cứu đơn nhánh [bản tiền cứu: C08-002A/B (NCT00844545 và NCT00844844), C08-003A/B (NCT00838513 và NCT00844428), C10-003 (NCT01193348), và C10-004 (NCT01194973); và một hồi cứu: C09-001r (NCT01770951)] đánh giá tính an toàn và hiệu lực của Soliris trong điều trị aHUS. Bệnh nhân mắc aHUS đã được tiêm ngừa não mô cầu trước khi được tiêm Soliris hoặc được điều trị dự phòng bằng kháng sinh cho đến 2 tuần sau khi tiêm chủng. Trong tất cả các nghiên cứu, liều Soliris ở bệnh nhân người lớn và trẻ vị thành niên là 900 mg mỗi 7 ± 2 ngày trong 4 tuần, tiếp theo là 1200 mg trong 7 ± 2 ngày sau đó, rồi 1200 mg mỗi 14 ± 2 ngày sau đó. Phác đồ liều lượng cho bệnh nhi có cân nặng dưới 40 kg tham gia vào Nghiên cứu C09-001r và Nghiên cứu C10-003 được dựa trên trọng lượng cơ thể [xem

Cách dùng, liều dùng]. Đánh giá hiệu lực dựa trên tiêu chí bệnh huyết khối vi mạch (TMA).

Các tiêu chí liên quan đến TMA bao gồm các điểm sau:

- Thay đổi số lượng tiểu cầu so với mức nền
- Huyết học bình thường (*duy trì số lượng tiểu cầu và mức LDH bình thường trong ít nhất bốn tuần*)
- Đáp ứng TMA hoàn toàn (*huyết học bình thường cộng với giảm ít nhất 25% creatinine huyết thanh trong tối thiểu bốn tuần*)
- Tình trạng không có biến cố TMA (*không giảm số lượng tiểu cầu >25% so với mức nền ít nhất 12 tuần, thay huyết tương hoặc truyền huyết tương và yêu cầu lọc máu mới*)
- Mức độ can thiệp TMA hàng ngày (*được định nghĩa là số lần can thiệp thay huyết tương hoặc truyền huyết tương và số lần lọc máu mới cần cho mỗi bệnh nhân mỗi ngày*).

aHUS kháng PE / PI (Nghiên cứu C08-002A/B)

Nghiên cứu C08-002A/B thu nhận các bệnh nhân có dấu hiệu của bệnh huyết khối vi mạch (TMA) mặc dù đã được điều trị ít nhất bốn lần PE/PI một tuần trước khi sàng lọc. Một bệnh nhân không có PE/PI tuần trước khi sàng lọc vì không dung nạp PE/PI. Để đủ điều kiện tham gia, bệnh nhân được yêu cầu có số lượng tiểu cầu $\leq 150 \times 10^9/L$, bằng chứng tán huyết như tăng LDH huyết thanh và creatinine huyết thanh trên giới hạn trên của mức bình thường, mà không cần lọc máu mạn tính. Tuổi trung vị của bệnh nhân là 28 (khoảng: 17 đến 68 tuổi). Bệnh nhân tham gia vào Nghiên cứu C08-002A/B được yêu cầu có mức hoạt động ADAMTS13 trên 5%; khoảng giá trị quan sát được trong thử nghiệm là 70% -121%. Bảy mươi sáu phần trăm bệnh nhân có đột biến yếu tố điều hòa bổ thể hoặc tự kháng thể đã được xác định. Bảng 7 tóm tắt các đặc điểm nền và liên quan đến bệnh của các bệnh nhân tham gia vào Nghiên cứu C08-002A/B.

Bảng 7: Các đặc điểm nền của bệnh nhân được thu tuyển vào Nghiên cứu C08-002A/B

Thông số	C08-002A/B (N = 17)
Thời gian từ khi chẩn đoán aHUS cho đến khi sàng lọc tính bằng tháng, trung vị (tối thiểu, tối đa)	10 (0,26; 236)
Thời gian từ khi có biểu hiện TMA lâm sàng cho đến khi sàng lọc tính bằng tháng, trung vị (tối thiểu, tối đa)	<1 (<1, 4)
Số lượng tiểu cầu ban đầu ($\times 10^9/L$), trung vị (khoảng)	118 (62, 161)
LDH nền (U/L), trung vị (khoảng)	269 (134, 634)

Bệnh nhân trong Nghiên cứu C08-002A/B được dùng Soliris trong tối thiểu 26 tuần. Trong Nghiên cứu C08-002A/B, thời gian trung vị điều trị bằng Soliris là khoảng 100 tuần (khoảng: 2 tuần đến 145 tuần).

Chức năng thận, được đo bằng eGFR, được cải thiện và duy trì trong quá trình điều trị bằng Soliris. eGFR trung bình (\pm SD) tăng từ 23 ± 15 mL/phút/1,73m² ở mức nền lên 56 ± 40 mL/phút/1,73m² trong 26 tuần; hiệu quả này được duy trì trong 2 năm (56 ± 30 mL/phút/1,73m²). Bốn trong số năm bệnh nhân ban đầu cần lọc máu có thể ngừng chạy thận.

Giảm hoạt động của bổ thể tận cùng và tăng số lượng tiểu cầu so với mức nền được quan sát thấy sau khi bắt đầu dùng Soliris. Soliris làm giảm các dấu hiệu của hoạt động TMA qua trung gian bổ thể, được thể hiện qua sự tăng lượng tiểu cầu trung bình từ mức nền đến 26 tuần. Trong Nghiên cứu C08-002A/B, số lượng tiểu cầu trung bình (\pm SD) tăng từ $109 \pm 32 \times 10^9/L$ tại mức nền lên $169 \pm 72 \times 10^9/L$ trong một tuần; hiệu quả này được duy trì qua 26 tuần ($210 \pm 68 \times 10^9/L$), và 2 năm ($205 \pm 46 \times 10^9/L$). Khi tiếp tục điều trị trong hơn 26 tuần, hai bệnh nhân khác đã đạt được huyết học bình thường cũng như đáp ứng TMA hoàn toàn. Tất cả những người phản hồi duy trì được huyết học bình thường và đáp ứng TMA hoàn toàn. Trong nghiên cứu C08-002A/B, đáp ứng với Soliris tương tự ở những bệnh nhân có và không có đột biến đã xác định trong các gen mã hóa protein yếu tố điều hòa bổ thể.

Bảng 8 tóm tắt các kết quả hiệu lực của Nghiên cứu C08-002A/B.

Bảng 8: Kết quả hiệu lực của nghiên cứu C08-002A/B

Thông số hiệu lực	Nghiên cứu C08-002A/B ở 26 tuần ¹ (N = 17)	Nghiên cứu C08-002A/B ở 2 năm ² (N = 17)
Đáp ứng TMA hoàn toàn, n (%)	11 (65)	13 (77)
Thời gian trung vị của đáp ứng TMA hoàn toàn, tuần (khoảng)	38 (25, 56)	99 (25, 139)
Cải thiện eGFR ≥ 15 mL/phút/1,73m ² , n (%)	9 (53)	10 (59)
Thời gian trung vị cải thiện eGFR, ngày (khoảng)	251 (70, 392)	ND
Huyết học bình thường, n (%)	13 (76)	15 (88)
Thời gian trung vị của huyết học bình thường, tuần (khoảng)	37 (25, 62)	99 (25, 145)
Trạng thái không có biến cố TMA, n (%)	15 (88)	15 (88)
Tỷ lệ can thiệp TMA hàng ngày, trung vị (khoảng)		
Trước khi dùng eculizumab	0,82 (0,04; 1,52)	0,82 (0,04; 1,52)
Đang điều trị bằng eculizumab	0 (0; 0,31)	0 (0; 0,36)

¹ Tại thời điểm cắt dữ liệu (ngày 8/9/2010).

² Tại thời điểm cắt dữ liệu (ngày 20/4/2012).

aHUS nhạy cảm với PE/PI (Nghiên cứu C08-003A/B)

Nghiên cứu C08-003A/B thu tuyển các bệnh nhân đang điều trị PE/PI mạn tính, những bệnh nhân này thường không có các dấu hiệu huyết học của bệnh huyết khối vi mạch (TMA) đang tiến triển. Tất cả bệnh nhân đã được PT ít nhất hai tuần một lần, nhưng không quá ba lần mỗi tuần, trong tối thiểu tám tuần trước khi dùng liều Soliris đầu tiên. Bệnh nhân đang lọc máu mạn tính được phép tham gia vào Nghiên cứu C08-003A/B. Tuổi trung vị của bệnh nhân là 28 tuổi (khoảng: 13 đến 63 tuổi). Bệnh nhân tham gia vào Nghiên cứu C08-003A/B được yêu cầu có mức hoạt động ADAMTS13 trên 5%; khoảng giá trị quan sát được trong thử nghiệm là 37% -118%. Bảy mươi phần trăm bệnh nhân có đột biến yếu tố điều hòa bổ thể hoặc tự kháng thể đã được xác định. Bảng 9 tóm tắt các đặc điểm nền và liên quan đến bệnh của các bệnh nhân tham gia vào Nghiên cứu C08-003A/B.

Bảng 9: Các đặc điểm nền của bệnh nhân được thu tuyển vào Nghiên cứu C08-003A/B

Thông số	Nghiên cứu C08-003A/B (N = 20)
Thời gian từ khi chẩn đoán aHUS cho đến khi sàng lọc tinh bằng tháng, trung vị (tối thiểu, tối đa)	48 (0,66; 286)
Thời gian từ khi có biểu hiện TMA lâm sàng cho đến khi sàng lọc tinh bằng tháng, trung vị (tối thiểu, tối đa)	9 (1, 45)
Số lượng tiểu cầu ban đầu ($\times 10^9/L$), trung vị (khoảng)	218 (105, 421)
LDH nền (U/L), trung vị (khoảng)	200 (151, 391)

Bệnh nhân trong Nghiên cứu C08-003A/B được dùng Soliris trong tối thiểu 26 tuần. Trong Nghiên cứu C08-003A/B, thời gian trung vị điều trị bằng Soliris là khoảng 114 tuần (khoảng: 26 đến 129 tuần).

Chức năng thận, được đo bằng eGFR, được duy trì trong quá trình điều trị bằng Soliris. eGFR trung vị (\pm SD) là 31 ± 19 mL/phút/1,73m² ở mức nền, và được duy trì qua 26 tuần (37 ± 21 mL/phút/1,73m²) và 2 năm (40 ± 18 mL/phút/1,73m²). Không có bệnh nhân nào được yêu cầu lọc máu mới trong quá trình điều trị với Soliris.

Giảm hoạt động của bổ thể tận cùng được quan sát thấy ở tất cả các bệnh nhân sau khi bắt đầu dùng Soliris. Soliris giảm các dấu hiệu của hoạt động TMA qua trung gian bổ thể, được thể hiện qua sự tăng lượng tiểu cầu trung bình từ mức nền đến 26 tuần. Số lượng tiểu cầu được duy trì ở mức bình thường mặc dù đã loại bỏ PE/PI. Số lượng tiểu cầu trung bình (\pm SD) là $228 \pm 78 \times 10^9/L$ ở mức nền, $233 \pm 69 \times 10^9/L$ vào tuần 26 và $224 \pm 52 \times 10^9/L$ sau 2 năm. Khi tiếp tục điều trị trong hơn 26 tuần, thêm sáu bệnh nhân đạt được đáp ứng TMA hoàn toàn. Tất cả những người phản hồi duy trì được đáp ứng TMA hoàn toàn và huyết học bình thường. Trong nghiên cứu C08-003A/B, đáp ứng với Soliris tương tự nhau ở những bệnh nhân có và không có đột biến đã được xác định trong các gen mã hóa protein yếu tố điều hòa bổ thể.

Bảng 10 tóm tắt các kết quả hiệu lực của Nghiên cứu C08-003A/B.

Bảng 10: Kết quả hiệu lực của nghiên cứu C08-003A/B

Thông số hiệu lực	Nghiên cứu C08-003A/B ở 26 tuần ¹ (N = 20)	Nghiên cứu C08-003A/B ở 2 năm ² (N = 20)
Đáp ứng TMA hoàn toàn, n (%)	5 (25)	11 (55)
Thời gian trung vị của đáp ứng TMA hoàn toàn, tuần (khoảng)	32 (12, 38)	68 (38, 109)
Cải thiện eGFR ≥ 15 mL/phút/1,73 m ² , n (%)	1 (5)	8 (40)
Trạng thái không có biến cố TMA n (%)	16 (80)	19 (95)
Tỷ lệ can thiệp TMA hàng ngày, trung vị (khoảng)		
Trước khi dùng eculizumab	0,23 (0,05; 1,07)	0,23 (0,05; 1,07)
Đang điều trị bằng eculizumab	0	0 (0; 0,01)
Huyết học bình thường ⁴ , n (%)	18 (90)	18 (90)
Thời gian trung vị của huyết học bình thường, tuần (khoảng) ³	38 (22, 52)	114 (33, 125)

¹ Tại thời điểm cắt dữ liệu (ngày 8/9/2010).

² Tại thời điểm cắt dữ liệu (ngày 20/4/2012).

³ Được tính toán mỗi ngày sau điều trị (Trừ Ngày 1 đến Ngày 4) bằng cách sử dụng mô hình ANOVA đo lặp lại.

⁴ Trong nghiên cứu C08-003A/B, 85% bệnh nhân có lượng tiểu cầu bình thường và 80% bệnh nhân có mức LDH huyết thanh bình thường ở thời điểm ban đầu, vì vậy bình thường hóa huyết học trong quần thể này phản ánh việc duy trì các thông số bình thường trong trường hợp không có PE/PI.

Nghiên cứu hồi cứu ở bệnh nhân mắc aHUS (C09-001r)

Kết quả về hiệu lực của nghiên cứu hồi cứu aHUS (Nghiên cứu C09-001r) nhìn chung nhất quán với kết quả của hai nghiên cứu tiền cứu. Soliris làm giảm các dấu hiệu của hoạt động TMA qua trung gian bổ thể, được thể hiện bằng sự tăng số lượng tiểu cầu trung bình từ mức nền. Số lượng tiểu cầu trung bình (\pm SD) tăng từ $171 \pm 83 \times 10^9/L$ tại mức nền lên $233 \pm 109 \times 10^9/L$ sau một tuần điều trị; hiệu quả này được duy trì qua 26 tuần (số lượng tiểu cầu trung bình (\pm SD) ở tuần 26: $254 \pm 79 \times 10^9/L$).

Tổng cộng có 19 bệnh nhi (từ 2 tháng đến 17 tuổi) đã được dùng thuốc Soliris trong Nghiên cứu C09-001r. Thời gian trung vị của liệu pháp Soliris là 16 tuần (khoảng từ 4 đến 70 tuần) đối với trẻ em <2 tuổi (n = 5), 31 tuần (khoảng từ 19 đến 63 tuần) đối với trẻ em từ 2 đến <12 tuổi (n = 10), và 38 tuần (khoảng từ 1 đến 69 tuần) cho bệnh nhân từ 12 đến <18 tuổi (n = 4). Năm mươi ba phần trăm bệnh nhi có đột biến yếu tố điều hòa bổ thể hoặc tự kháng thể đã được xác định.

Nhìn chung, kết quả hiệu lực ở những bệnh nhi này nhất quán với những gì quan sát được ở các bệnh nhân tham gia vào các Nghiên cứu C08-002A/B và C08-003A/B

(Bảng 11). Không có bệnh nhân nhi nào được yêu cầu lọc máu mới trong quá trình điều trị với Soliris.

Bảng 11: Kết quả hiệu lực ở bệnh nhi được thu tuyển trong nghiên cứu C09-001r

Thông số hiệu lực	<2 tuổi (N = 5)	2 đến <12 tuổi (N = 10)	12 đến <18 tuổi (N = 4)	Tổng cộng (N = 19)
Đáp ứng TMA hoàn toàn, n (%)	2 (40)	5 (50)	1 (25)	8 (42)
Bệnh nhân có cải thiện eGFR \geq 15 mL/phút/1,73 m ² , n (%) ²	2 (40)	6 (60)	1 (25)	9 (47)
Số lượng tiểu cầu về bình thường, n (%) ¹	4 (80)	10 (100)	3 (75)	17 (89)
Huyết học bình thường, n (%)	2 (40)	5 (50)	1 (25)	8 (42)
Tỷ lệ can thiệp TMA hàng ngày, trung vị (khoảng)				
Trước khi dùng eculizumab	1 (0, 2)	<1 (0,07; 1,46)	<1 (0, 1)	0,31 (0,00; 2,38)
Đang điều trị bằng eculizumab	<1 (0, <1)	0 (0, <1)	0 (0, <1)	0,00 (0,00; 0,08)

¹ Số lượng tiểu cầu về bình thường được định nghĩa là số lượng tiểu cầu ít nhất là 150.000 X 10⁹/L trong ít nhất hai phép đo liên tiếp trong khoảng thời gian ít nhất 4 tuần.

² Trong số 9 bệnh nhân có cải thiện eGFR ít nhất 15 mL/phút/1,73 m², một bệnh nhân được lọc máu trong suốt giai đoạn nghiên cứu và một bệnh nhân khác được dùng Soliris như là dự phòng sau khi ghép thận.

Bệnh nhân người lớn mắc aHUS (Nghiên cứu C10-004)

Nghiên cứu C10-004 thu tuyển các bệnh nhân có dấu hiệu của bệnh huyết khối vi mạch (TMA). Để đủ điều kiện tham gia, bệnh nhân được yêu cầu có số lượng tiểu cầu <giới hạn dưới của mức bình thường (LLN), bằng chứng tán huyết như tăng LDH huyết thanh và creatinine huyết thanh trên giới hạn trên của mức bình thường, mà không cần lọc máu mạn tính. Tuổi trung vị của bệnh nhân là 35 (khoảng: 18 đến 80 tuổi). Tất cả các bệnh nhân tham gia vào Nghiên cứu C10-004 được yêu cầu có mức hoạt động ADAMTS13 trên 5%; khoảng giá trị quan sát được trong thử nghiệm là 28% -116%. Năm mươi một phần trăm bệnh nhân có một đột biến yếu tố điều hòa bổ thể hoặc tự kháng thể đã được xác định. Tổng cộng có 35 bệnh nhân được dùng PE/PI trước khi dùng eculizumab. Bảng 12 tóm tắt các đặc điểm nền và liên quan đến bệnh của các bệnh nhân tham gia vào Nghiên cứu C10-004.

Bảng 12: Các đặc điểm nền của bệnh nhân được thu tuyển vào Nghiên cứu C10-004

Thông số	Nghiên cứu C10-004 (N = 41)
Thời gian từ khi chẩn đoán aHUS cho đến khi bắt đầu dùng thuốc nghiên cứu tính bằng tháng, trung vị (khoảng)	0,79 (0,03 - 311)
Thời gian từ khi có biểu hiện TMA lâm sàng cho đến khi dùng liệu nghiên cứu đầu tiên tính bằng tháng, trung vị (khoảng)	0,52 (0,03 - 19)
Số lượng tiểu cầu ban đầu ($\times 10^9/L$), trung vị (khoảng)	125 (16 - 332)
LDH ban đầu (U/L), trung vị (khoảng)	375 (131 - 3318)

Bệnh nhân trong Nghiên cứu C10-004 được dùng Soliris trong tối thiểu 26 tuần. Trong Nghiên cứu C10-004, thời gian trung vị điều trị bằng Soliris là khoảng 50 tuần (khoảng: 13 tuần đến 86 tuần).

Chức năng thận, được đo bằng eGFR, đã được cải thiện trong quá trình điều trị bằng Soliris. eGFR trung bình (\pm SD) tăng từ 17 ± 12 mL/phút/1,73m² ở mức nền lên 47 ± 24 mL/phút/1,73m² trong 26 tuần. Hai mươi trong số 24 bệnh nhân cần lọc máu tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu có thể ngừng lọc máu trong quá trình điều trị bằng Soliris.

Giảm hoạt động của bổ thể tận cùng và tăng số lượng tiểu cầu so với mức nền được quan sát thấy sau khi bắt đầu dùng Soliris. Soliris làm giảm các dấu hiệu của hoạt động TMA qua trung gian bổ thể, được thể hiện qua sự tăng lượng tiểu cầu trung bình từ mức nền đến 26 tuần. Trong Nghiên cứu C10-004, số lượng tiểu cầu trung bình (\pm SD) tăng từ $119 \pm 66 \times 10^9/L$ tại mức nền lên $200 \pm 84 \times 10^9/L$ trong một tuần; hiệu quả này được duy trì qua 26 tuần (số lượng tiểu cầu trung bình (\pm SD) ở tuần 26: $252 \pm 70 \times 10^9/L$). Trong nghiên cứu C10-004, đáp ứng với Soliris tương tự ở những bệnh nhân có và không có đột biến đã được xác định trong các gen mã hóa protein yếu tố điều hòa bổ thể hoặc tự kháng thể với yếu tố H.

Bảng 13 tóm tắt các kết quả hiệu lực của Nghiên cứu C10-004.

Bảng 13: Kết quả hiệu lực của nghiên cứu C10-004

Thông số hiệu lực	Nghiên cứu C10-004 (N = 41)
Đáp ứng TMA hoàn toàn, n (%), 95% CI	23 (56) 40,72
Thời gian trung vị của đáp ứng TMA hoàn toàn, tuần (khoảng)	42 (6, 75)
Bệnh nhân có cải thiện eGFR ≥ 15 mL/phút/1,73m ² , n (%)	22 (54)

Thông số hiệu lực	Nghiên cứu C10-004 (N = 41)
Huyết học bình thường, n (%)	36 (88)
Thời gian trung vị của huyết học bình thường, tuần (khoảng)	46 (10, 75)
Trạng thái không có biến cố TMA, n (%)	37 (90)
Tỷ lệ can thiệp TMA hàng ngày, trung vị (khoảng)	
Trước khi dùng eculizumab	0,63 (0; 1,38)
Đang điều trị bằng eculizumab	0 (0; 0,58)

Trẻ em và trẻ vị thành niên mắc aHUS (Nghiên cứu C10-003)

Nghiên cứu C10-003 thu tuyển bệnh nhân với yêu cầu có số lượng tiểu cầu <giới hạn dưới của mức bình thường (LLN), bằng chứng tán huyết như tăng LDH huyết thanh trên giới hạn trên của mức bình thường, mức creatinine huyết thanh \geq bach phân vị 97 đối với tuổi không có sự cần thiết phải lọc máu mạn tính. Tuổi trung vị của bệnh nhân là 6,5 (khoảng: 5 tháng đến 17 tuổi). Bệnh nhân tham gia vào Nghiên cứu C10-003 được yêu cầu có mức hoạt động ADAMTS13 trên 5%; khoảng giá trị quan sát được trong thử nghiệm là 38% -121%. Năm mươi phần trăm bệnh nhân có đột biến yếu tố điều hòa bổ thể hoặc tự kháng thể đã được xác định. Tổng cộng có 10 bệnh nhân được dùng PE / PI trước khi dùng eculizumab. Bảng 14 tóm tắt các đặc điểm nền và liên quan đến bệnh của các bệnh nhân tham gia vào Nghiên cứu C10-003.

Bảng 14: Các đặc điểm nền của bệnh nhân được thu tuyển vào Nghiên cứu C10-003

Thông số	Các bệnh nhân 1 tháng đến <12 tuổi (N = 18)	Tất cả bệnh nhân (N = 22)
Thời gian từ khi chẩn đoán aHUS cho đến khi bắt đầu dùng thuốc nghiên cứu tính bằng tháng, trung vị (khoảng)	0,51 (0,03 - 58)	0,56 (0,03-191)
Thời gian từ khi có biểu hiện TMA lâm sàng cho đến khi dùng liệu nghiên cứu đầu tiên tính bằng tháng, trung vị (khoảng)	0,23 (0,03 - 4)	0,2 (0,03-4)
Số lượng tiểu cầu ban đầu ($\times 10^9/L$), trung vị (khoảng)	110 (19-146)	91 (19-146)
LDH ban đầu (U/L) trung vị (khoảng)	1510 (282-7164)	1244 (282-7164)

Bệnh nhân trong Nghiên cứu C10-003 được dùng Soliris trong tối thiểu 26 tuần. Trong Nghiên cứu C10-003, thời gian trung vị điều trị bằng Soliris là khoảng 44 tuần (khoảng: 1 tuần đến 88 tuần).

Chức năng thận, được đo bằng eGFR, đã được cải thiện trong quá trình điều trị bằng Soliris. eGFR trung bình (\pm SD) tăng từ 33 ± 30 mL/phút/1,73m² ở mức nền lên $98 \pm$

44 mL/phút/1,73m² trong 26 tuần. Trong số 20 bệnh nhân có bệnh thận mạn giai đoạn ≥ 2 tại thời điểm ban đầu, 17 (85%) đạt được cải thiện bệnh thận mạn ≥ 1 giai đoạn. Trong số 16 bệnh nhân từ 1 tháng tuổi đến <12 tuổi có bệnh thận mạn giai đoạn ≥ 2 tại thời điểm ban đầu, 14 (88%) đạt được cải thiện bệnh thận mạn ≥ 1 giai đoạn. 9 trong số 11 bệnh nhân cần lọc máu tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu có thể ngừng lọc máu trong quá trình điều trị bằng Soliris. Các đáp ứng được quan sát thấy ở tất cả các độ tuổi từ 5 tháng đến 17 tuổi.

Giảm hoạt động của bổ thể tận cùng được quan sát thấy ở tất cả các bệnh nhân sau khi bắt đầu dùng Soliris. Soliris làm giảm các dấu hiệu của hoạt động TMA qua trung gian bổ thể, được thể hiện qua sự tăng lượng tiểu cầu trung bình ở mức nền đến 26 tuần. Số lượng tiểu cầu trung bình (\pm SD) tăng từ $88 \pm 42 \times 10^9/L$ ở mức nền lên $281 \pm 123 \times 10^9/L$ trong một tuần; hiệu quả này được duy trì qua 26 tuần (số lượng tiểu cầu trung bình (\pm SD) ở tuần 26: $293 \pm 106 \times 10^9/L$). Trong nghiên cứu C10-003, đáp ứng với Soliris tương tự nhau ở những bệnh nhân có và không có đột biến đã được xác định trong các gen mã hóa protein yếu tố điều hòa bổ thể hoặc tự kháng thể với yếu tố H.

Bảng 15 tóm tắt các kết quả hiệu lực của Nghiên cứu C10-003.

Bảng 15: Kết quả hiệu lực của nghiên cứu C10-003

Thông số hiệu lực	Các bệnh nhân 1 tháng đến <12 tuổi (N = 18)	Tất cả bệnh nhân (N = 22)
Đáp ứng TMA hoàn toàn, n (%)	11 (61)	14 (64)
95% CI	36, 83	41, 83
Thời gian trung vị của đáp ứng TMA hoàn toàn, tuần (khoảng) ¹	40 (14, 77)	37 (14, 77)
Cải thiện eGFR ≥ 15 mL/phút/1,73 m ² , n (%)	16 (89)	19 (86)
Huyết học bình thường hoàn toàn, n (%)	14 (78)	18 (82)
Thời gian trung vị của huyết học bình thường hoàn toàn, tuần (khoảng)	38 (14, 77)	38 (14, 77)
Trạng thái không có biến cố TMA, n (%)	17 (94)	21 (95)
Tỷ lệ can thiệp TMA hàng ngày, trung vị (khoảng)		
Trước khi dùng eculizumab	0,2 (0; 1,7)	0,4 (0; 1,7)
Đang điều trị bằng eculizumab	0 (0; 0,01)	0 (0; 0,01)

¹ Thông qua thời điểm cắt dữ liệu (ngày 12/10/2012).

Bệnh nhược cơ toàn thân (gMG)

Hiệu lực của Soliris trong điều trị gMG đã được thiết lập trong Nghiên cứu gMG 1 (NCT01997229), một thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, thiết kế nhóm song song, kéo dài 26 tuần, có đối chứng với giả dược, thu tuyển các bệnh nhân đáp ứng các tiêu chí sau đây khi sàng lọc:

1. Xét nghiệm huyết thanh dương tính với kháng thể kháng AChR,
2. Phân loại lâm sàng từ II đến IV theo Hội Bệnh nhược cơ Hoa Kỳ (MGFA),
3. Tổng điểm MG-Các hoạt động sinh hoạt hàng ngày (MG-ADL) ≥ 6 ,
4. Điều trị không thành công trong hơn 1 năm hoặc hơn với 2 hoặc nhiều liệu pháp ức chế miễn dịch (IST) kết hợp hoặc đơn trị liệu, hoặc thất bại ít nhất 1 IST và yêu cầu lọc huyết tương hoặc thay huyết tương mạn tính (PE) hoặc immunoglobulin tĩnh mạch (IVIg).

Tổng cộng 62 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để được điều trị bằng Soliris và 63 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để nhận giả dược. Các đặc điểm nền là tương tự giữa các nhóm điều trị, bao gồm tuổi khi được chẩn đoán (38 tuổi trong mỗi nhóm), giới tính [66% nữ (eculizumab) so với 65% nữ (giả dược)], và thời gian mắc gMG [9,9 (eculizumab) so với 9,2 (giả dược) năm]. Trên 95% bệnh nhân trong mỗi nhóm được dùng các chất ức chế acetylcholinesterase (AChE) và 98% được điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch (IST). Khoảng 50% mỗi nhóm đã được điều trị trước đó bằng ít nhất 3 IST.

Soliris được dùng theo phác đồ liều lượng được khuyến cáo [xem *Cách dùng, liều dùng*].

Tiêu chí chính về hiệu lực ở Nghiên cứu gMG 1 là so sánh sự thay đổi so với mức ban đầu giữa các nhóm điều trị dựa vào tổng điểm của thang điểm Bệnh nhược cơ-Các hoạt động sinh hoạt hàng ngày (MG-ADL) tại Tuần 26. MG-ADL là thang điểm phân loại đánh giá tác động đến chức năng hàng ngày của 8 dấu hiệu hoặc triệu chứng thường bị ảnh hưởng ở gMG. Mỗi mục được đánh giá trên thang điểm 4 trong đó điểm 0 thể hiện chức năng bình thường và điểm 3 thể hiện việc mất khả năng thực hiện chức năng đó (tổng điểm 0-24). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê đã được quan sát thấy trong sự thay đổi trung bình của tổng điểm MG-ADL [-4,2 điểm ở nhóm được điều trị bằng Soliris so với -2,3 điểm ở nhóm được điều trị bằng giả dược ($p = 0,006$)] từ mức ban đầu đến Tuần 26.

Một tiêu chí phụ quan trọng trong Nghiên cứu gMG 1 là sự thay đổi so với mức ban đầu trong tổng điểm Định lượng Bệnh nhược cơ (QMG) tại Tuần 26. QMG là một thang điểm phân loại gồm 13 mục đánh giá sự yếu của cơ. Mỗi mục được đánh giá trên thang điểm 4 trong đó điểm 0 thể hiện không có yếu cơ và điểm 3 thể hiện yếu cơ nghiêm trọng (tổng điểm 0-39). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê đã được quan sát thấy trong sự thay đổi trung bình của tổng điểm QMG [-4,6 điểm ở nhóm được điều trị bằng Soliris so với -1,6 điểm ở nhóm được điều trị giả dược ($p = 0,001$)] từ mức ban đầu đến Tuần 26.

Các kết quả phân tích MG-ADL và QMG từ Nghiên cứu gMG 1 được thể hiện trong Bảng 16.

Bảng 16: Phân tích sự thay đổi từ mức ban đầu đến Tuần 26 trong Tổng Điểm của MG-ADL và QMG trong Nghiên cứu gMG 1

Tiêu chí hiệu lực	Soliris-LSMean (N = 62) (SEM)	Giả dược-LSMean (N = 63) (SEM)	Thay đổi của Soliris so với giả dược - khác biệt LSMean (95% CI)	Giá trị p
MG-ADL	-4,2 (0,49)	-2,3 (0,48)	-1,9 (-3,3, -0,6)	(0,006 ^a ; 0,014 ^b)
QMG	-4,6 (0,60)	-1,6 (0,59)	-3,0 (-4,6, -1,3)	(0,001 ^a ; 0,005 ^b)

SEM = Sai số chuẩn của giá trị trung bình;

Soliris-LSMean = trung bình bình phương tối thiểu cho nhóm điều trị;

Giả dược-LSMean = trung bình bình phương tối thiểu cho nhóm giả dược;

Khác biệt LSMean (LSMean-Difference) (95% CI) = Sự khác biệt trong trung bình bình phương tối thiểu với khoảng tin cậy 95%;

Giá trị p (kiểm tra giả thuyết vô hiệu không có sự khác biệt giữa hai nhánh điều trị a: tính theo trung bình bình phương tối thiểu ở Tuần 26 bằng cách sử dụng phân tích đo lặp lại; b: theo bậc ở Tuần 26 sử dụng phân tích xếp hạng kém nhất).

Trong Nghiên cứu gMG 1, một đáp ứng lâm sàng được xác định dựa vào tổng điểm MG-ADL cải thiện ít nhất 3 điểm và tổng điểm QMG cải thiện ít nhất 5 điểm. Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng lâm sàng ở Tuần 26 mà không cần dùng liệu pháp thay thế cao hơn có ý nghĩa thống kê đối với Soliris so với giả dược cho cả hai phép đo. Đối với cả hai tiêu chí và cả ở ngưỡng đáp ứng cao hơn (cải thiện $\geq 4, 5, 6, 7$ hoặc 8 điểm trên MG-ADL và $\geq 6, 7, 8, 9$, hoặc 10 điểm cải thiện trên QMG), tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng lâm sàng với Soliris đều lớn hơn so với giả dược. Các dữ liệu sẵn có cho thấy đáp ứng lâm sàng thường đạt được sau 12 tuần điều trị bằng Soliris.

Rối loạn phổ viêm tủy thị thần kinh (NMOSD)

Hiệu lực của Soliris trong điều trị NMOSD đã được thiết lập trong Nghiên cứu NMOSD 1 (NCT01892345), một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược thu tuyển 143 bệnh nhân mắc NMOSD dương tính với kháng thể kháng AQP4 và đáp ứng các tiêu chí sau đây khi sàng lọc :

1. Tiền sử có ít nhất 2 lần tái phát trong 12 tháng qua hoặc 3 lần tái phát trong 24 tháng qua, với ít nhất 1 lần tái phát trong 12 tháng trước khi sàng lọc,
2. Thang điểm trạng thái khuyết tật mở rộng (EDSS) ≤ 7 (phù hợp với sự hiện diện ít nhất việc đi lại hạn chế cần trợ giúp),
3. Nếu đang điều trị bằng liệu pháp ức chế miễn dịch (IST), trên một chế độ liều ổn định,
4. Việc sử dụng các corticosteroid đồng thời được giới hạn ở 20 mg mỗi ngày hoặc ít hơn,
5. Bệnh nhân được loại trừ nếu họ đã được điều trị bằng rituximab hoặc mitoxantrone trong vòng 3 tháng hoặc IVIg trong vòng 3 tuần trước khi sàng lọc.

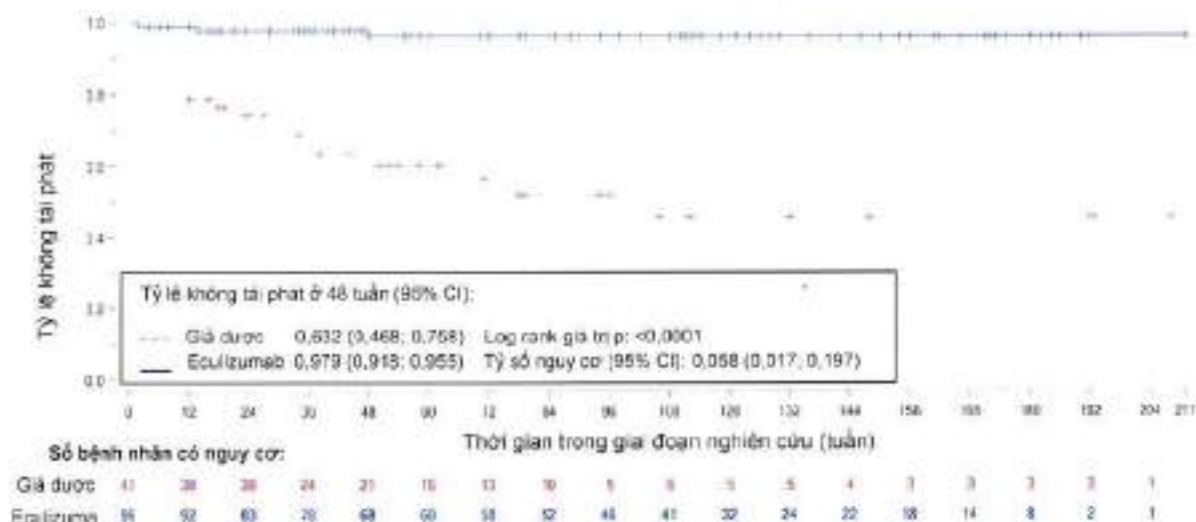
Tổng cộng có 96 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để được điều trị bằng Soliris và 47 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để nhận giả dược.

Các đặc điểm nhân khẩu học và bệnh tật ban đầu là cân bằng giữa các nhóm điều trị. Trong giai đoạn điều trị của thử nghiệm, 76% bệnh nhân được dùng đồng thời IST, bao gồm corticosteroid mạn tính; 24% bệnh nhân không dùng đồng thời IST hoặc corticosteroid mạn tính trong giai đoạn điều trị của thử nghiệm.

Soliris được dùng theo phác đồ liều lượng được khuyến cáo [xem Cách dùng, liều dùng].

Tiêu chí chính của Nghiên cứu NMOSD 1 là thời gian tính đến khi tái phát đầu tiên được xác định trong thử nghiệm. Thời gian tính đến khi tái phát đầu tiên được xác định trong thử nghiệm kéo dài hơn đáng kể ở bệnh nhân được điều trị bằng Soliris so với bệnh nhân được điều trị bằng giả dược (giảm nguy cơ tương đối 94%; tỷ lệ rủi ro 0,058; $p < 0,0001$) (Hình 1).

Hình 1: Ước tính thời gian sống còn theo Kaplan-Meier cho Thời gian tính đến khi tái phát đầu tiên được xác định trong thử nghiệm - Bộ phân tích đầy đủ



Lưu ý: Các bệnh nhân không gặp phải tình trạng tái phát khi thử nghiệm được kiểm duyệt vào cuối giai đoạn nghiên cứu. Chữ viết tắt: CI = khoảng tin cậy

Các bệnh nhân được điều trị bằng Soliris, có hoặc không có điều trị đồng thời, có sự cải thiện tương tự trong thời gian đến lần tái phát đầu tiên được xác định trong thử nghiệm. Bệnh nhân được điều trị bằng Soliris giảm tương đối 96% tỷ lệ tái phát hàng năm (ARR) trong thử nghiệm so với bệnh nhân dùng giả dược, như được thể hiện trong Bảng 17.

Bảng 17: Tỷ lệ tái phát bệnh hàng năm được xác định trong thử nghiệm – Bộ phân tích đầy đủ

Biến số	Thống kê	Giả dược (N = 47)	Soliris (N = 96)
Tổng số lần tái phát	Tổng	21	3

ARR xác định được điều chỉnh*	Tần suất	0,350	0,016
Hiệu quả điều trị*	Tỷ lệ tần suất (eculizumab / giả dược)	...	0,045
	giá trị p	...	<0,0001

* Dựa trên hồi quy Poisson được điều chỉnh cho các tầng ngẫu nhiên và ARR lịch sử trong 24 tháng trước khi sàng lọc.

ARR = tỷ lệ tái phát hàng năm

So với bệnh nhân được điều trị bằng giả dược, bệnh nhân được điều trị bằng Soliris đã giảm tỷ lệ nhập viện hàng năm (0,04 đối với Soliris so với 0,31 đối với giả dược), giảm tỷ lệ sử dụng corticosteroid để điều trị tái phát cấp tính (0,07 đối với Soliris so với 0,42 đối với giả dược) và giảm điều trị thay huyết tương (0,02 đối với Soliris so với 0,19 đối với giả dược).

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 1 lọ chứa 30 ml dung dịch đậm đặc.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:

Bảo quản trong tủ lạnh (2°C - 8°C).

Không đông lạnh. Bảo quản lọ trong bao bì gốc để tránh ánh sáng.

Các lọ Soliris trong bao bì gốc chỉ có thể được lấy ra khỏi tủ lạnh **trong một khoảng thời gian duy nhất lên đến 3 ngày**. Sau giai đoạn này, sản phẩm có thể được đặt lại vào tủ lạnh.

Để biết điều kiện bảo quản sau khi pha loãng thuốc, xem *Hạn dùng*.

HẠN DÙNG:

30 tháng kể từ ngày sản xuất.

Sau khi pha loãng, dung dịch thuốc cần được sử dụng ngay. Tuy nhiên, độ ổn định về mặt hóa học và vật lý đã được chứng minh trong 24 giờ ở nhiệt độ 2°C - 8°C.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC: TCCS

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT BÁN THÀNH PHẨM, ĐÓNG GÓI SƠ CẤP:

Alexion Pharma International Operations Limited

Monksland Industrial Estate

Monksland, Athlone, N37 DH79, Ireland.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ ĐÓNG GÓI THỨ CẤP, KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG VÀ XUẤT XƯỞNG LỖ:

Alexion Pharma International Operations Limited



College Business and Technology Park

Blanchardstown Road North, Dublin 15, D15 R925, Ireland.

CHỦ SỞ HỮU GIẤY PHÉP LƯU HÀNH SẢN PHẨM

Công ty TNHH AstraZeneca Việt Nam

Tầng 18 , tòa nhà A&B, 76 Lê Lai, Bến Thành, Quận 1, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

dd-mm-yyyy

VV-RIM-06286514 Version 2.0

© AstraZeneca 2024

Soliris is a trademark of the AstraZeneca group of companies.

AstraZeneca 

